

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**MULTICAPILLARY ELECTROPHORETIC APPARATUS**

Patent Number: JP10019846  
Publication date: 1998-01-23  
Inventor(s): TAKUBO KENJI  
Applicant(s):: SHIMADZU CORP  
Requested Patent: ☐ JP10019846  
Application JP19960188144 19960627  
Priority Number(s):  
IPC Classification: G01N27/447 ; G01N21/91  
EC Classification:  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a multicapillary electrophoretic apparatus by which more capillaries can be observed simultaneously.

**SOLUTION:** A sample which is injected from the upper end of every capillary 1a is migrated downward inside every capillary 1a by a migration voltage which is applied from a power supply 10. During its migration, a linear exciting beam 4 is irradiated, the sample is excited by the laser beam 4 when it is passed through a part irradiated with the laser beam, and fluorescence is emitted. A part of the fluorescence is reflected totally by the surface of every capillary 1a, the fluorescence is not radiated from the side face of every capillary 1a, it is propagated to the length direction of every capillary 1a, and it is radiated from the lower end of every capillary 1a. The fluorescence which is radiated from the lower end of every capillary 1a is reflected by a mirror 24, it is condensed by a lens 5a and a lens 5b, and it is distinguished from background light and exciting light by an optical filter 6 so as to be guided to a detector 7. The output of the detector 7 is input to a computer 8 so as to be processed, and migration waveform data on every capillary 1a is obtained.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-19846

(43) 公開日 平成10年(1998) 1月23日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>G 0 1 N 27/447  
21/91

識別記号

庁内整理番号

F I

G 0 1 N 27/26  
21/91  
27/263 1 5 K  
Z  
3 2 5 A

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平8-188144

(22) 出願日 平成8年(1996) 6月27日

(71) 出願人 000001993

株式会社島津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

(72) 発明者 田窪 健二

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

株式会社島津製作所三条工場内

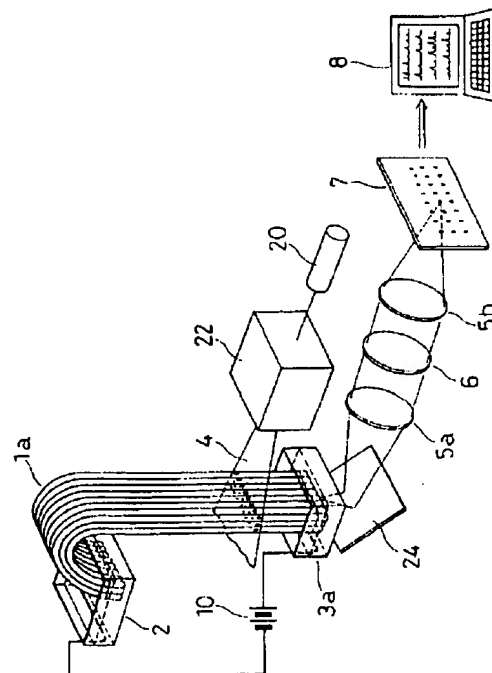
(74) 代理人 弁理士 野口 繁雄

(54) 【発明の名称】 マルチキャピラリー電気泳動装置

(57) 【要約】

【課題】 より多数のキャピラリーを同時に観測することができるようにする。

【解決手段】 キャピラリー1aの上端から注入された試料は電源10から印加される泳動電圧によりキャピラリー1a中を下方へ泳動する。泳動途中にはライン状の励起光4が照射されており、試料がそのレーザー光4の照射部位を通過すると、レーザー光により励起されて蛍光を発する。この蛍光の一部はキャピラリー1aの表面で全反射され、キャピラリー1aの側面から出射することなくキャピラリー1aの長さ方向に伝搬し、キャピラリー1aの下端から出射する。キャピラリー1aの下端から出射した光はミラー24で反射され、レンズ5a、5bで集光され、光学フィルタ6で背景光及び励起光から区別された後、検出器7に導かれる。検出器7の出力はコンピュータ8に入力されて処理され、各キャピラリー1aの泳動波形データが得られる。



1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ゲルが充填され互いに並行に配列された複数のキャピラリー、キャピラリーの上端部と下端部に設けられ、キャピラリー内のゲルと電氣的に接触するバッファ液を収容するとともにその下端部側でキャピラリーの下端面に対向する底面又は側面が透明部材で構成されているバッファ槽、及び両バッファ液を介してキャピラリー内のゲルに泳動電圧を印加する泳動電源を備え、蛍光物質により標識された試料が各キャピラリーに注入されて、全てのキャピラリーで同時に電気泳動されるマルチキャピラリーアレイ泳動部と、

前記マルチキャピラリーアレイ泳動部のキャピラリーアレイの面と交差する方向から、泳動方向と直交する1直線に沿って、全キャピラリーに励起光ビームを照射する励起光学系と、

検出器、及び前記励起光学系の励起光ビームにより励起された全キャピラリーの試料から発生する蛍光でキャピラリーの下端面から下端部のバッファ槽の透明な底面又は側面を透過して出射したものを前記検出器に導く光学系を備えた蛍光検出系とを備えたことを特徴とするマルチキャピラリー電気泳動装置。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は遺伝子診断、DNAシーケンシングなどの生化学分析に用いられる電気泳動装置で、蛍光プライマー（標識として蛍光物質を化学結合させたプライマー）を用いサンガーの方法で前処理されたDNAフラグメント（断片）などの試料を電気泳動させ、泳動途中で試料に励起光を照射し試料から発生する蛍光を検出して塩基配列などを決定するオンライン式の電気泳動装置に関するものである。特に、本発明は泳動ゲルを充填した複数のキャピラリーを用いて複数の試料を同時に電気泳動させるマルチキャピラリー電気泳動装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】人ゲノムのような長大な塩基配列をもつDNAの塩基配列決定には、高感度で、高速で、かつ大処理能力をもったDNAシーケンサが必要となる。その1つの方法として、平板状のスラブゲルを用いたものに代わってゲルを充填したキャピラリーを複数本配列したマルチキャピラリーDNAシーケンサが提案されている。キャピラリーは、スラブゲルに比べて、試料の取扱いや注入が容易であるだけでなく、高速に泳動させて、高感度に検出できる。つまり、スラブゲルで高電圧を印加すれば、ジュール熱の影響によりバンドが広がったり、温度勾配が生じるなどの問題が生じるが、キャピラリーではそのような問題は少なく、高電圧を印加して高速泳動をさせても、バンドの広がりが少なく高感度検出ができるのである。

【0003】サンガー法によって処理すれば、その末端

2

がA（アデニン）、G（グアニン）、T（チミン）、C（シトシン）からなる4種類のDNAフラグメント試料が生成される。DNAシーケンサとしては、あらかじめ蛍光色素で標識された試料をキャピラリーで電気泳動分離し、電気泳動路の一点にレーザー光を照射して試料を励起し、生じた蛍光を検出し、その強度の時間変化から泳動波形を求める蛍光式キャピラリー電気泳動分析装置が一般的である。

【0004】図1はその一例を示したものである。互いに平行に配列された複数のキャピラリー1内にはゲルが充填されており、その上端部と下端部にはそれぞれバッファ槽2、3が配置されている。バッファ槽2、3内にはバッファ液が入れられてキャピラリー1内のゲルと接触し、両バッファ液間に泳動電源10から泳動電圧が印加される。キャピラリー1は一列に配列され、その配列の横方向から励起光4が照射され、キャピラリー1内を泳動する試料から発生した蛍光がキャピラリー1の配列面と交差する方向に配置された蛍光検出系により検出される。蛍光検出系は、一次元又は二次元の画像検出器7と、励起光により照射された一ライン上の像を画像検出器7上に結像するための光学系5a、5bと、キャピラリー中の試料からの光のうち蛍光を透過させ励起光成分を除去するフィルター6とを備え、検出器7に結像されたキャピラリーからの蛍光像を検出する。各キャピラリー1ごとに検出された蛍光の時間変化からDNAの塩基配列などが決定される。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】図1のマルチキャピラリー電気泳動装置では、一列に配置されたキャピラリーしか観測できず、同時に分析できる試料の数が制限される。検出器7として二次元の画像検出器を用いたとしても、そのうちの一次元の画像しか利用することができない。

【0006】また、励起光をキャピラリーの配列の横方向から入射させると、入射側と出射側で励起光強度が大きく異なり、キャピラリーの位置によって蛍光強度に差が生じ、S/N比が変化することになる。本発明はキャピラリーの配置されている場所によって励起光強度が異なるのを防ぎ、より多数のキャピラリーを配置して同時に観測することもできるようにすることを目的とするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明では、ゲルが充填され互いに並行に配列された複数のキャピラリーを備え全てのキャピラリーで同時に電気泳動されるマルチキャピラリーアレイ泳動部で、キャピラリーの下端部に設けられたバッファ槽は、キャピラリーの下端面に対向する底面又は側面が透明部材で構成されている。励起光学系はキャピラリーアレイの面と交差する方向から、泳動方向と直交する1直線に沿って、全キャピラリーに励起光

ビームを照射するものである。また、蛍光検出系は、検出器と、励起光学系の励起光ビームにより励起された全キャピラリーの試料から発生する蛍光でキャピラリーの下端面から下端部のバッファ槽の透明な底面又は側面を透過して出射したものをその検出器に導く光学系を備えたものである。

【0008】本発明では蛍光の検出をキャピラリーの下端面から行なうようにしたので、キャピラリーアレイを多重に配列することもでき、同時に分析できる試料の数を大幅に増やすことができる。

【0009】

【実施例】図2は一実施例を表わす。泳動路であるキャピラリー1aは互いに平行に、かつ端面が二次元に配置されるように配列されている。キャピラリー1a内には泳動担体のゲルが充填されているが、キャピラリー1a及びゲルは蛍光を減衰させないために透明な材質のものが好ましい。また、キャピラリー側面からの蛍光の出射を抑えるために、キャピラリー1aの材質は、空気及びバッファ液に対して高屈折率のものが好ましい。このようなキャピラリー1aの材質としては石英ガラスが好適である。またゲルとしてはポリアクリルアミドゲルが好適である。

【0010】キャピラリー1aの束の上端は上端側バッファ槽2内のバッファ液に浸され、キャピラリー1aの束の下端は下端側バッファ槽3a内のバッファ液に浸されている。キャピラリー1aの下端面に対向する下端側バッファ槽3aの底面は透明な材質で構成されている。

【0011】励起光ビーム4を発生するために、光源20としてアルゴンイオンレーザとYAGレーザが設けられており、アルゴンイオンレーザからのレーザ光とYAGレーザからのレーザ光が同じ光軸上の励起光ビームとなるように、アルゴンイオンレーザ、YAGレーザ及び光学系が配置されている。励起光ビーム4を発生する1つの方法は、アルゴンイオンレーザからは488nmのレーザ光を発振させ、YAGレーザからは532nmのレーザ光を発振させて2種類の波長を含むレーザ光を励起光ビーム4とするものである。励起光ビーム4を発生する他の方法は、アルゴンイオンレーザのみを用い、その488nmと514.5nmの2種類の波長のレーザ光を同時に発振させて励起光ビーム4とするものである。

【0012】励起光ビーム4を泳動方向に垂直な一直線状のものとするために、励起光ビーム4の光路上にビームエキスパンダーとシリンドリカルレンズを含んだ光学系22が配置されている。ビームエキスパンダーはビームを広げるものであり、光源20から入射する励起光ビームを広げてキャピラリーアレイ方向に照射する。シリンドリカルレンズはビームエキスパンダーで広げられた励起光ビーム4をライン状に収束させるものであり、ライン状に収束された励起光ビーム4はキャピラリーアレイ

の面と交差する方向から泳動方向と直交する一直線に沿ってキャピラリーアレイに照射される。光源20と光学系22は励起光学系を構成している。

【0013】キャピラリー1aの下端面から出射した光を二次元検出器7に導くために、バッファ槽3aの底面の外側にミラー24が配置され、ミラー24で反射された光を検出器7に結像させるためにレンズ5a、5bが配置されている。レンズ5aと5bの間にはキャピラリーの端面から出射した光のうち蛍光成分のみを透過させるための光学フィルター6が配置されている。検出器7としてはCCDカメラやビジコン（撮像管）などが適当である。

【0014】この実施例の動作について説明する。蛍光物質で標識され、キャピラリー1aの上端から注入された試料は電源10から印加される泳動電圧によりキャピラリー1a中を下方へ泳動する。泳動途中にはライン状の励起光4が照射されており、試料がそのレーザー光4の照射部位を通過すると、レーザー光により励起されて蛍光を発する。この蛍光の一部はキャピラリー1aの表面で全反射され、キャピラリー1aの側面から出射することなくキャピラリー1aの長さ方向に伝搬し、キャピラリー1aの下端から出射する。このとき、キャピラリー1a表面での散乱を抑えるために、表面が滑らかなキャピラリーを用い、かつキャピラリーのレーザー照射部位から下端までの距離をできるだけ短かく構成することが好ましい。キャピラリー1aの下端から出射した光はミラー24で反射され、レンズ5a、5bで集光され、光学フィルター6で背景光及び励起光から区別された後、検出器7に導かれる。検出器7の出力はコンピュータ8に入力されて処理され、各キャピラリー1aの泳動波形データが得られる。

【0015】

【発明の効果】本発明では蛍光の検出をキャピラリーの下端面から行なうようにしたので、キャピラリーアレイを多重に配列することもでき、同時に分析できる試料の数を大幅に増やすことができる。また、キャピラリーの端面から出射する蛍光を検出するので、キャピラリーを曲げることにより蛍光検出系への入射を容易にすることができる。

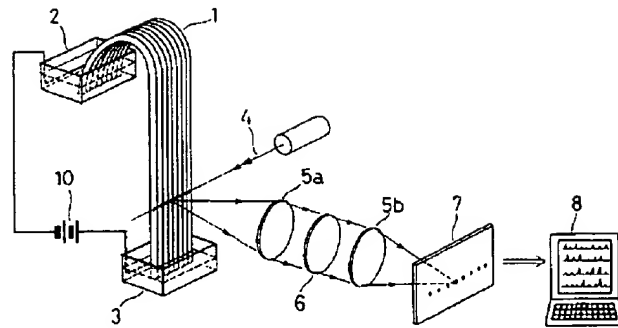
【図面の簡単な説明】

【図1】従来の電気泳動装置を示す概略斜視図である。  
【図2】一実施例の電気泳動装置を示す概略斜視図である。

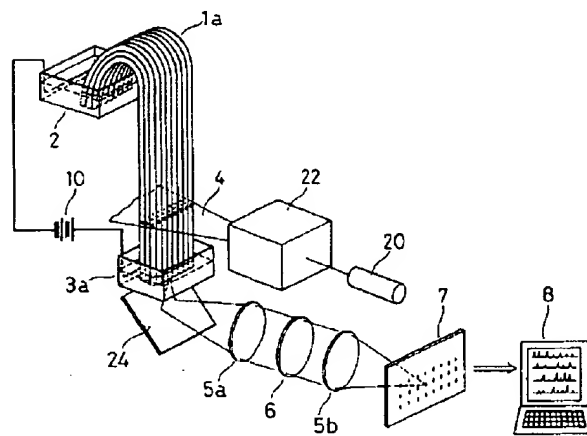
【符号の説明】

1a      キャピラリー  
2, 3a    バッファ槽  
4        励起光ビーム  
5a, 5b   レンズ  
7        二次元検出器  
20       光源

【図1】



【図2】



**MACHINE-ASSISTED TRANSLATION (MAT):**

<b>(19)【発行国】</b> 日本国特許庁 (JP)	<b>(19)[ISSUING COUNTRY]</b> Japan Patent Office (JP)
<b>(12)【公報種別】</b> 公開特許公報 (A)	<b>Laid-open (Kokai) patent application number (A)</b>
<b>(11)【公開番号】</b> 特開平10-19846	<b>(11)[UNEXAMINED PATENT NUMBER]</b> Unexamined Japanese Patent No. 10-19846
<b>(43)【公開日】</b> 平成10年(1998)1月23日	<b>(43)[DATE OF FIRST PUBLICATION]</b> January 23 Heisei 10 (1998)
<b>(54)【発明の名称】</b> マルチキャピラリー電気泳動装置	<b>(54)[TITLE]</b> Multicapillary electrophoretic apparatus
<b>(51)【国際特許分類第6版】</b> G01N 27/447 21/91	<b>(51)[IPC]</b> G01N27/447 21/91
<b>【FI】</b> G01N 27/26 315 K 21/91 Z 27/26 325 A	<b>【FI】</b> G01N27/26 315K 21/91 Z 27/26 325A
<b>【審査請求】</b> 未請求	<b>[EXAMINATION REQUEST]</b> UNREQUESTED
<b>【請求項の数】</b> 1	<b>[NUMBER OF CLAIMS]</b> 1
<b>【出願形態】</b> FD	<b>[Application form]</b> FD
<b>【全頁数】</b> 4	<b>[NUMBER OF PAGES]</b> 4
<b>(21)【出願番号】</b> 特願平8-188144	<b>(21)[APPLICATION NUMBER]</b> Japanese Patent Application No. 8-188144
<b>(22)【出願日】</b> 平成8年(1996)6月27日	<b>(22)[DATE OF FILING]</b> Heisei 8 (1996) June 27
<b>(71)【出願人】</b>	<b>(71)[PATENTEE / ASSIGNEE]</b>

**【識別番号】**

000001993

**[ID CODE]**

000001993

**【氏名又は名称】**

株式会社島津製作所

SHIMADZU CORP.

**【住所又は居所】**京都府京都市中京区西ノ京桑原  
町1番地**[ADDRESS]****(72)【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】** 田窪 健二

TAKUBO KENJI

**【住所又は居所】**京都府京都市中京区西ノ京桑原  
町1番地 株式会社島津製作所  
三条工場内**[ADDRESS]****(74)【代理人】****(74)[PATENT AGENT]****【弁理士】****[PATENT ATTORNEY]****【氏名又は名称】** 野口 繁雄

NOGUCHI SHIGEO

**(57)【要約】****(57)[SUMMARY]****【課題】**より多数のキャピラリーを同時に  
観測することができるようにする。**[SUBJECT]**More capillaries can be observed  
simultaneously.**【解決手段】**キャピラリー1aの上端から注入さ  
れた試料は電源10から印加され  
る泳動電圧によりキャピラリー1a  
中を下方へ泳動する。泳動途中  
にはライン状の励起光4が照射さ  
れており、試料がそのレーザー光**[SOLUTION]**The sample injected from the upper end of  
capillary 1a migrates the inside of capillary 1a  
downward with the migration voltage impressed  
from a power supply 10.The linear exciting beam 4 is irradiated in the  
middle of the migration, if a sample passes  
through the part irradiated of the laser beam 4,



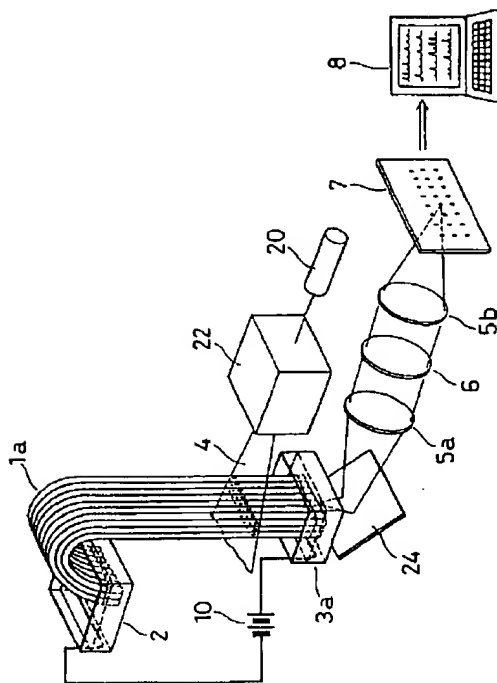
4の照射部位を通過すると、レーザー光により励起されて蛍光を発する。この蛍光の一部はキャピラリー1aの表面で全反射され、キャピラリー1aの側面から出射することなくキャピラリー1aの長さ方向に伝搬し、キャピラリー1aの下端から出射する。キャピラリー1aの下端から出射した光はミラー24で反射され、レンズ5a、5bで集光され、光学フィルター6で背景光及び励起光から区別された後、検出器7に導かれる。検出器7の出力はコンピュータ8に入力されて処理され、各キャピラリー1aの泳動波形データが得られる。

a laser beam will excite and fluorescence will be emitted.

The total reflection of this fluorescent one part is carried out on the surface of capillary 1a, it spreads in the length direction of capillary 1a, without emitting from the side of capillary 1a, it radiates from the lower end of capillary 1a.

The beam radiated from the lower end of capillary 1a is reflected by the mirror 24, it is condensed with Lenses 5a and 5b, after distinguishing from a background light and excitation light with the optical filter 6, it guides to a detector 7.

The output of a detector 7 is input into a computer 8, and is processed, the migration waveform data of each capillary 1a are obtained.



【特許請求の範囲】

[CLAIMS]

**【請求項1】**

ゲルが充填され互いに並行に配列された複数のキャピラリー、キャピラリーの上端部と下端部に設けられ、キャピラリー内のゲルと電気的に接触するバッファ液を収容するとともにその下端部側でキャピラリーの下端面に対向する底面又は側面が透明部材で構成されているバッファ槽、及び両バッファ液を介してキャピラリー内のゲルに泳動電圧を印加する泳動電源を備え、蛍光物質により標識された試料が各キャピラリーに注入されて、全てのキャピラリーで同時に電気泳動されるマルチキャピラリーアレイ泳動部と、前記マルチキャピラリーアレイ泳動部のキャピラリーアレイの面と交差する方向から、泳動方向と直交する1直線に沿って、全キャピラリーに励起光ビームを照射する励起光学系と、検出器、及び前記励起光学系の励起光ビームにより励起された全キャピラリーの試料から発生する蛍光でキャピラリーの下端面から下端部のバッファ槽の透明な底面又は側面を透過して出射したものを前記検出器に導く光学系を備えた蛍光検出系とを備えたことを特徴とするマルチキャピラリー電気泳動装置。

**【発明の詳細な説明】****[0001]****【発明の属する技術分野】**

本発明は遺伝子診断、DNAシーケンシングなどの生化学分析に用

**[CLAIM 1]**

A multicapillary electrophoretic apparatus, which has some capillaries which the gel was filled and were arranged in parallel mutually, the buffer tank which is provided at the top edge part and bottom end of a capillary, and holds the buffer liquid contacted on the gel and the electric target in a capillary and by which the base or side opposing a lower-end surface of a capillary is constituted from the bottom-end side by the transparent part material, and the migration power supply which impresses a migration voltage to the gel in a capillary via both the buffers liquid.

It has the multicapillary array migration section by which the sample labeled with the fluorescent material is injected into each capillary, and is simultaneously electrophoresed by all capillaries, the excitation optical system which irradiates an excitation light beam to all capillaries along one straight line orthogonal to the direction of a migration from the direction that intersects the surface of the capillary array of said multicapillary array migration section, and the fluorescent detection system equipped with a detector, and the optical system which guides to said detector what permeated and radiated the transparent base or the side of a buffer tank of a bottom end from the lower end of a capillary by the fluorescence generated from the sample of all the capillaries excited by the excitation light beam of said excitation optical system

**[DETAILED DESCRIPTION OF INVENTION]****[0001]****[TECHNICAL FIELD]**

This invention is an electrophoretic apparatus used for biochemical analysis such as gene diagnosis and DNA Si-Ken Syngé.

いられる電気泳動装置で、蛍光プライマー（標識として蛍光物質を化学結合させたプライマー）を用いサンガーの方法で前処理されたDNAフラグメント（断片）などの試料を電気泳動させ、泳動途中で試料に励起光を照射し試料から発生する蛍光を検出して塩基配列などを決定するオンライン式の電気泳動装置に関するものである。特に、本発明は泳動ゲルを充填した複数のキャピラリーを用いて複数の試料を同時に電気泳動させるマルチキャピラリー電気泳動装置に関するものである。

[0002]

**【従来の技術】**

人ゲノムのような長大な塩基配列をもつDNAの塩基配列決定には、高感度で、高速で、かつ大処理能力をもったDNAシーケンサが必要となる。その1つの方法として、平板状のスラブゲルを用いたものに代わってゲルを充填したキャピラリーを複数本配列したマルチキャピラリーDNAシーケンサが提案されている。キャピラリーは、スラブゲルに比べて、試料の取扱いや注入が容易であるだけでなく、高速に泳動させて、高感度に検出できる。つまり、スラブゲルで高電圧を印加すれば、ジュール熱の影響によりバンドが広がったり、温度勾配が生じるなどの問題が生じるが、キャピラリーではそのような問題は少なく、高電圧を印加して高速泳動をさせても、バンドの広がりが少なく高感度検出ができるのである。

Samples such as a DNA fragment (fragment) pretreated by Sanger's method using the fluorescent primer (primer to which the chemical bond of the fluorescent material was carried out as a label), are electrophoresed.

The fluorescence that irradiates excitation light to a sample in the middle of a migration, and is generated from a sample is detected, and a base sequence etc. is determined.

It is related with said online type electrophoretic apparatus.

Especially, this invention relates to the multicapillary electrophoretic apparatus which electrophoreses some samples simultaneously using some capillaries that filled the migration gel.

[0002]

**[PRIOR ART]**

The DNA sequencer which it is high sensitivity, and is a high speed, and had a large capacity is needed for base sequence determination of DNA with a huge base sequence like a human genome.

As the one method, instead of the thing using a flat slab gel, the multicapillary DNA sequencer which arranged two or more capillaries which filled the gel is proposed.

Handling and impregnation of a sample are not only easy, but compared with a slab gel, it migrates a capillary at high speed, it can detect high sensitivity.

In other words, when impressing the high voltage by the slab gel, the band spread under the influence of a Joule heat.

Problems, like a temperature gradient arises arise.

However, in a capillary such a problem is a few, even if it impresses the high voltage and carries out a high speed migration, the breadth of a band is a few and a high sensitive detection can be performed.

**【0003】**

サンガー法によって処理すれば、その末端がA(アデニン)、G(グアニン)、T(チミン)、C(シトシン)からなる4種類のDNAフラグメント試料が生成される。DNAシーケンサとしては、あらかじめ蛍光色素で標識された試料をキャピラリーで電気泳動分離し、電気泳動路の一点にレーザー光を照射して試料を励起し、生じた蛍光を検出し、その強度の時間変化から泳動波形を求める蛍光式キャピラリー電気泳動分析装置が一般的である。

**【0004】**

図1はその一例を示したものである。互いに平行に配列された複数のキャピラリー1内にはゲルが充填されており、その上端部と下端部にはそれぞれバッファ槽2、3が配置されている。バッファ槽2、3内にはバッファ液が入れられてキャピラリー1内のゲルと接触し、両バッファ液間に泳動電源10から泳動電圧が印加される。キャピラリー1は一列に配列され、その配列の横方向から励起光4が照射され、キャピラリー1内を泳動する試料から発生した蛍光がキャピラリー1の配列面と交差する方向に配置された蛍光検出系により検出される。蛍光検出系は、一次元又は二次元の画像検出器7と、励起光により照射された一ライン上の像を画像検出器7上に結像するための光学系5a、5bと、キャピラリー中の試料からの光のうち蛍光を透過させ励起光成分を除去するフィルター6とを備え、検出器7に

**【0003】**

If it processes by the Sanger's method, four kinds of DNA fragment samples consisting of A (adenine), G (guanine), T (thymine), and C (cytosine) will be formed for the terminal. As a DNA sequencer, the electrophoresis isolation of the sample beforehand labeled with the fluorescent pigment is carried out by the capillary, a laser beam is irradiated to one point of the electrophoresis path, and a sample is excited, the produced fluorescence is detected, the fluorescent type capillary electrophoresis analyser which requires a migration waveform from a time change of the intensity is common.

**【0004】**

Figure 1 showed the example.

The gel is filled in some capillaries 1 arranged in parallel mutually, the buffer tanks 2 and 3 are arranged by the top edge part and bottom end, respectively.

In the buffer tank 2 and 3, it puts into a buffer liquid, and contacts with the gel in a capillary 1, a migration voltage is impressed from the migration power supply 10 between both buffers liquids.

A capillary 1 is arranged by the single tier, excitation light 4 are irradiated from the horizontal direction of the sequence, the fluorescence is generate from the sample which migrates the inside of a capillary 1 is detected by the fluorescent detection system arranged in the direction that intersects the sequence surface of a capillary 1.

A fluorescent detection system is equipped with the image detector 7 of one-dimensional or two dimension, the optical systems 5a and 5b for image-forming the image on one line irradiated by excitation light on the image detector 7, and the filter 6 that is made to permeate a fluorescence among the lights from the sample in a capillary, and removes an excitation light component.

結像されたキャピラリーからの蛍光像を検出する。各キャピラリー1ごとに検出された蛍光の時間変化からDNAの塩基配列などが決定される。

The fluorescent image from the capillary image-formed by the detector 7 is detected.

The base sequence of DNA etc. is determined from the fluorescent time change detected for every capillary.

**[0005]**

**[0005]**

**【発明が解決しようとする課題】**

図1のマルチキャピラリー電気泳動装置では、一列に配置されたキャピラリーしか観測できず、同時に分析できる試料の数が制限される。検出器7として二次元の画像検出器を用いたとしても、そのうちの一次元の画像しか利用することができない。

**[PROBLEM ADDRESSED]**

In the multicapillary electrophoretic apparatus of Figure 1, only the capillary arranged by the single tier can be observed but the number of the samples that can be analyzed simultaneously is limited.

Even if it uses an image detector two-dimensional as a detector 7, only the one-dimensional image of them can be utilized.

**[0006]**

また、励起光をキャピラリーの配列の横方向から入射させると、入射側と出射側で励起光強度が大きく異なり、キャピラリーの位置によって蛍光強度に差が生じ、S/N比が変化することになる。本発明はキャピラリーの配置されている場所によって励起光強度が異なるのを防ぎ、より多数のキャピラリーを配置して同時に観測することもできるようにすることを目的とするものである。

**[0006]**

Moreover, when excitation light are irradiated from the horizontal direction of the sequence of a capillary, it is the irradiation and emission side and excitation light intensities differ greatly, with the position of a capillary, a difference will arise in a fluorescence intensity and a signal-to-noise ratio will change.

This invention aims also at preventing excitation light intensities differing, arranging more capillaries, and enabling it to observe simultaneously by the place where the capillary is arranged.

**[0007]**

**[0007]**

**【課題を解決するための手段】**

本発明では、ゲルが充填され互いに並行に配列された複数のキャピラリーを備え全てのキャピラリーで同時に電気泳動されるマルチキャピラリーアレイ泳動部で、キ

**[SOLUTION OF THE INVENTION]**

As for the buffer tank provided at the bottom end of a capillary in the multicapillary array migration section which is equipped with some capillaries which the gel was filled and were arranged in parallel mutually in this invention, and is simultaneously electrophoresed by all

キャピラリーの下端部に設けられたバッファ槽は、キャピラリーの下端面に対向する底面又は側面が透明部材で構成されている。励起光学系はキャピラリーアレイの面と交差する方向から、泳動方向と直交する1直線に沿って、全キャピラリーに励起光ビームを照射するものである。また、蛍光検出系は、検出器と、励起光学系の励起光ビームにより励起された全キャピラリーの試料から発生する蛍光でキャピラリーの下端面から下端部のバッファ槽の透明な底面又は側面を透過して出射したものをその検出器に導く光学系を備えたものである。

**[0008]**

本発明では蛍光の検出をキャピラリーの下端面から行なうようにしたので、キャピラリーアレイを多重に配列することもでき、同時に分析できる試料の数を大幅に増やすことができる。

**[0009]****【実施例】**

図2は一実施例を表わす。泳動路であるキャピラリー1aは互いに平行に、かつ端面が二次元に配置されるように配列されている。キャピラリー1a内には泳動担体のゲルが充填されているが、キャピラリー1a及びゲルは蛍光を減衰させないために透明な材質のものが好ましい。また、キャピラリー側面からの蛍光の出射を抑えるために、キャピラリー1aの材質は、空気及びバッファ液に対して高屈折

capillaries, the base or side opposing lower end of a capillary consists of transparent part materials.

From the direction that intersects the surface of a capillary array, an excitation optical system irradiates an excitation light beam to all capillaries along one straight line orthogonal to the direction of a migration.

Moreover, it was fluorescent and the fluorescent detection system was equipped with the optical system which guides the thing to be generated from the sample of all the capillaries excited by the detector and the excitation light beam of an excitation optical system, and which permeated and radiated the transparent base or the side of a buffer tank of a bottom end from the lower end of a capillary to the detector.

**[0008]**

In this invention, since it was made to perform a fluorescent detection from the lower end of a capillary, a capillary array can also be arranged in multiples, the number of the samples that can be analyzed simultaneously can be increased sharply.

**[0009]****[Example]**

Figure 2 expresses one Example.

Mutually, in parallel, capillary 1a which is a migration path is arranged so that an end face may be arranged two-dimensional.

The gel of a migration carrier is filled in capillary 1a.

However, capillary 1a and a gel have the desirable thing of a transparent material so that fluorescence may not be attenuated.

Moreover, in order to restrain the fluorescent emission from capillary side, the material of capillary 1a has the desirable thing of a high refractive index to air and a buffer liquid.

As a material of such capillary 1a, quartz glass

率のものが好ましい。このようなキャピラリー1aの材質としては石英ガラスが好適である。またゲルとしてはポリアクリルアミドゲルが好適である。

**【0010】**

キャピラリー1aの束の上端は上端側バッファ槽2内のバッファ液に浸され、キャピラリー1aの束の下端は下端側バッファ槽3a内のバッファ液に浸されている。キャピラリー1aの下端面に対向する下端側バッファ槽3aの底面は透明な材質で構成されている。

**【0011】**

励起光ビーム4を発生するために、光源20としてアルゴンイオンレーザとYAGレーザが設けられており、アルゴンイオンレーザからのレーザ光とYAGレーザからのレーザ光が同じ光軸上の励起光ビームとなるように、アルゴンイオンレーザ、YAGレーザ及び光学系が配置されている。励起光ビーム4を発生する1つの方法は、アルゴンイオンレーザからは488nmのレーザ光を発振させ、YAGレーザからは532nmのレーザ光を発振させて2種類の波長を含むレーザ光を励起光ビーム4とするものである。励起光ビーム4を発生する他の方法は、アルゴンイオンレーザのみを用い、その488nmと514.5nmの2種類の波長のレーザ光を同時に発振させて励起光ビーム4とするものである。

**【0012】**

励起光ビーム4を泳動方向に垂直な一直線状のものとするため

is suitable.

Moreover, as a gel, a polyacrylamide gel is suitable.

**【0010】**

The upper end of the flux of capillary 1a is dipped in the buffer liquid in the upper-end side buffer tank 2, the lower end of the flux of capillary 1a is dipped in the buffer liquid in lower-end side buffer tank 3a.

The base of lower-end side buffer tank 3a opposing the lower end of capillary 1a consists of transparent materials.

**【0011】**

Since the excitation light beam 4 is generated, the argon ion laser and the YAG laser are provided as a light source 20, the argon ion laser, the YAG laser, and the optical system are arranged so that it may become a laser radiation from an argon ion laser, and an excitation light beam on the optical axis with the same laser radiation from a YAG laser.

The one method of generating the excitation light beam 4 oscillates a 488 nm laser radiation from an argon ion laser.

Let the laser radiation that is made to oscillate a 532 nm laser radiation and contains two kinds of wavelengths be the excitation light beam 4 from a YAG laser.

Only an argon ion laser is used for the other method of generating the excitation light beam 4, the laser radiation of two kinds of the wavelength (488 nm and 514.5 nm) is oscillated simultaneously, and it considers as the excitation light beam 4.

**【0012】**

In order to make the excitation light beam 4 into the shape of a straight line perpendicular to

に、励起光ビーム4の光路上にビームエキスパンダーとシリンドリカルレンズを含んだ光学系22が配置されている。ビームエキスパンダーはビームを広げるものであり、光源20から入射する励起光ビームを広げてキャピラリーアレイ方向に照射する。シリンドリカルレンズはビームエキスパンダーで広げられた励起光ビーム4をライン状に収束させるものであり、ライン状に収束された励起光ビーム4はキャピラリーアレイの面と交差する方向から泳動方向と直交する一直線に沿ってキャピラリーアレイに照射される。光源20と光学系22は励起光学系を構成している。

**[0013]**

キャピラリー1aの下端面から出射した光を二次元検出器7に導くために、バッファ槽3aの底面の外側にミラー24が配置され、ミラー24で反射された光を検出器7に結像させるためにレンズ5a、5bが配置されている。レンズ5aと5bの間にはキャピラリーの端面から出射した光のうち蛍光成分のみを透過させるための光学フィルター6が配置されている。検出器7としてはCCDカメラやビジコン(撮像管)などが適当である。

**[0014]**

この実施例の動作について説明する。蛍光物質で標識され、キャピラリー1aの上端から注入された試料は電源10から印加される泳動電圧によりキャピラリー1a中を下方へ泳動する。泳動途中にはライン状の励起光4が照射されており、試料がそのレーザー光4の

the direction of a migration, the beam expander and the optical system 22 containing a cylindrical lens of the excitation light beam 4 are arranged on the optical path.

A beam expander extends a beam.

The excitation light beam irradiated from a light source 20 is extended, and it irradiates in the direction of a capillary array.

A cylindrical lens completes the excitation light beam 4 which was able to be extended by the beam expander in the shape of a line.

The excitation light beam 4 which it converged in the shape of a line is irradiated by the capillary array along the straight line orthogonal to the direction of a migration from the direction that intersects the surface of a capillary array.

The light source 20 and the optical system 22 constitute the excitation optical system.

**[0013]**

A mirror 24 is arranged by the outer side of the base of buffer tank 3a in order to guide the light radiated from the lower end of capillary 1a to the two-dimensional detector 7, in order to make a detector 7 image-form the light reflected by the mirror 24, Lenses 5a and 5b are arranged.

Among Lenses 5a and 5b, the optical filter 6 for permeating only a fluorescent component among the lights radiated from the end face of a capillary is arranged.

As a detector 7, a CCD camera, a vidicon (image pickup tube), etc. are suitable.

**[0014]**

Operation of this Example is demonstrated.

It labels with a fluorescent material, the sample impregnated from the upper end of capillary 1a migrates the inside of capillary 1a downward with the migration voltage impressed from a power supply 10.

The linear exciting beam 4 is irradiated in the middle of the migration, if a sample passes through the part irradiated of the laser light 4, a



照射部位を通過すると、レーザー光により励起されて蛍光を発する。この蛍光の一部はキャピラリー1aの表面で全反射され、キャピラリー1aの側面から出射することなくキャピラリー1aの長さ方向に伝搬し、キャピラリー1aの下端から出射する。このとき、キャピラリー1a表面での散乱を抑えるために、表面が滑らかなキャピラリーを用い、かつキャピラリーのレーザー照射部位から下端までの距離をできるだけ短かく構成することが好ましい。キャピラリー1aの下端から出射した光はミラー24で反射され、レンズ5a, 5bで集光され、光学フィルター6で背景光及び励起光から区別された後、検出器7に導かれる。検出器7の出力はコンピュータ8に入力されて処理され、各キャピラリー1aの泳動波形データが得られる。

【0015】

## 【発明の効果】

本発明では蛍光の検出をキャピラリーの下端面から行なうようにしたので、キャピラリーアレイを多重に配列することもでき、同時に分析できる試料の数を大幅に増やすことができる。また、キャピラリーの端面から出射する蛍光を検出するので、キャピラリーを曲げることで蛍光検出系への入射を容易にすることができる。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】

laser light will excite and a fluorescence will be emitted.

The total reflection of this fluorescent one part is carried out on the surface of capillary 1a, it spreads in the length direction of capillary 1a, without radiating from the side of capillary 1a, it radiates from the lower end of capillary 1a.

In order to restrain scattering in a capillary 1a surface at this time, a capillary with a smooth surface is used, and it is desirable to constitute the distance from the laser part irradiated of a capillary to a lower end as short as possible.

The light radiated from the lower end of capillary 1a is reflected by the mirror 24, it is condensed with Lenses 5a and 5b, after distinguishing from a background light and excitation light with the optical filter 6, it guides to a detector 7.

The output of a detector 7 is input into a computer 8, and is processed, the migration waveform data of each capillary 1a are obtained.

【0015】

## 【EFFECT OF THE INVENTION】

In this invention, since it was made to perform a fluorescent detection from the lower end of a capillary, a capillary array can also be arranged in multiples, the number of the samples that can be analyzed simultaneously can be increased sharply.

Moreover, the fluorescence radiated from the end face of a capillary is detected.

Therefore, the irradiation to a fluorescent detection system can be made easy by bending a capillary.

## 【BRIEF EXPLANATION OF DRAWINGS】

【FIG.1】

It is the outline perspective diagram that

従来の電気泳動装置を示す概略斜視図である。

shows the conventional electrophoretic apparatus.

【図2】

一実施例の電気泳動装置を示す概略斜視図である。

【FIG.2】

It is the outline perspective diagram that shows the electrophoretic apparatus of one Example.

【符号の説明】

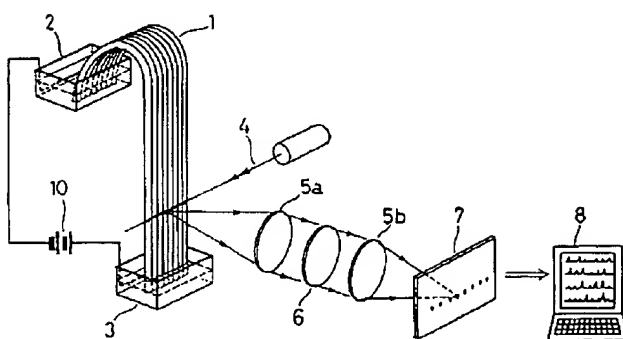
1a      キャピラリー  
2, 3a    バッファ槽  
4        励起光ビーム  
5a, 5b   レンズ  
7        二次元検出器  
20       光源  
22       光学系

【EXPLANATION OF DRAWING】

1a      Capillary  
2 3a    Buffer tank  
4        Excitation light beam  
5a, 5b   Lens  
7        Two-dimensional detector  
20       Light source  
22       Optical system

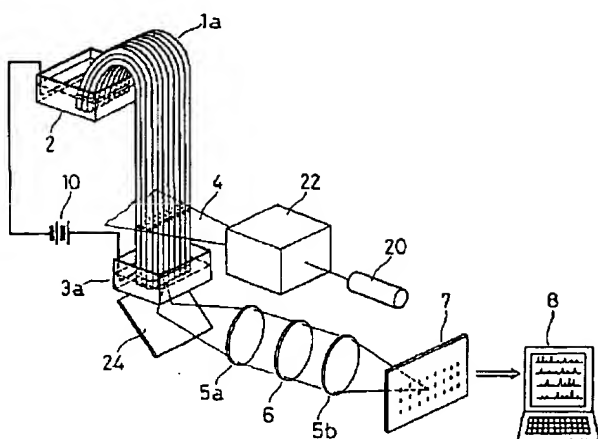
【図1】

【FIG.1】



【図2】

【FIG.2】





## DERWENT TERMS AND CONDITIONS

*Derwent shall not in any circumstances be liable or responsible for the completeness or accuracy of any Derwent translation and will not be liable for any direct, indirect, consequential or economic loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation by any customer.*

Derwent Information Ltd. is part of The Thomson Corporation

Please visit our home page:

["WWW.DERWENT.CO.UK"](http://WWW.DERWENT.CO.UK) (English)

["WWW.DERWENT.CO.JP"](http://WWW.DERWENT.CO.JP) (Japanese)